

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 681 868

②1 N° d'enregistrement national :

91 12159

⑤1 Int Cl<sup>5</sup> : C 08 B 37/16; A 61 K 7/00

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 30.09.91.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : SEDERMA (SA) — FR.

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 02.04.93 Bulletin 93/13.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑦2 Inventeur(s) : Greff Daniel, Tsoucaris G. et Coleman  
A.W.

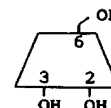
⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦3 Titulaire(s) :

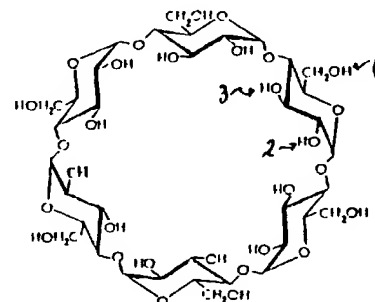
⑦4 Mandataire :

⑤4 Nouvelles substances amphiphiles dérivées de cyclodextrines et leur utilisation dans des compositions cosmétiques.

⑤7 L'invention concerne la synthèse et l'utilisation dans les domaines cosmétique et pharmaceutique de dérivés amphiphiles de cyclodextrine obtenus par attachement de chaînes grasses aux groupes hydroxyles primaires ou secondaires des résidus glycosyles.



soit :



FR 2 681 868 - A1



Les cyclodextrines ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) sont décrites depuis longtemps en tant que molécules capables de piéger certaines autres petites molécules de nature hydrophobe. En particulier, leur utilisation pour capter et protéger les vitamines

5 lipophiles, les arômes et certains médicaments a fait l'objet de nombreux brevets et publications. Ainsi le brevet japonais JP 52/130904 relate la stabilisation de la vitamine D3 par inclusion dans la  $\beta$ -cyclodextrine, le brevet JP 56/139409 A2 décrit l'inclusion de la vitamine E dans les  
10 cyclodextrines, le brevet belge BE 888736 A1 revendique la stabilisation d'un médicament, l'indométhacine dans un dérivé méthylé de la  $\beta$ -cyclodextrine.

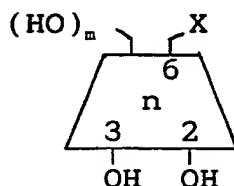
Un empêchement majeur à l'utilisation industrielle de ces complexes cyclodextrine/actif a été la faible solubilité de  
15 la  $\beta$ -cyclodextrine dans les milieux aqueux ou organiques. Même les  $\alpha$  et  $\gamma$ -cyclodextrines ne sont pas très solubles dans l'eau, et l'incorporation des actifs est souvent difficile à une échelle dépassant le laboratoire.

L'objet de la présente invention est la découverte que  
20 certains dérivés chimiques des cyclodextrines possèdent des propriétés amphiphiles qui leur permettent d'être incorporés indifféremment dans des milieux aqueux ou des milieux lipidiques, voire même des environnements amphiphiles tels les membranes des liposomes, rendant ainsi leur utilisation  
25 beaucoup plus souple et étendant le champ d'application des cyclodextrines en tant que molécules "cage".

Nous avons synthétisé trois classes de molécules dérivées des cyclodextrines :

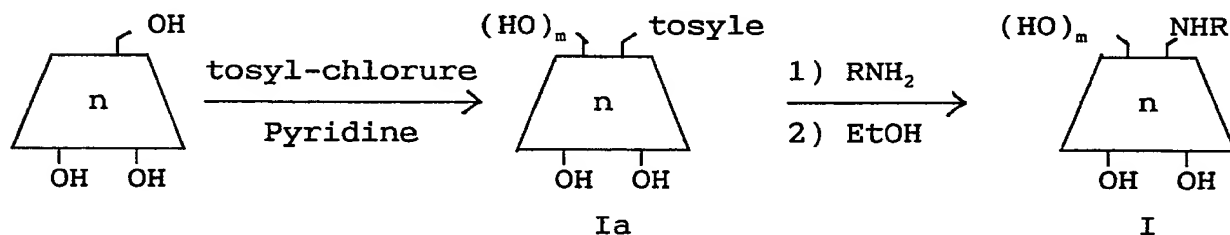
Les cyclodextrines monosubstituées sur un site hydroxyle en  
30 position 6 ;  
les cyclodextrines persubstituées sur les sites hydroxyles en position 6 ;  
les cyclodextrines persubstituées sur les sites hydroxyles en positions 2 et 3 (dodecakis, tetradecakis ou hexadecakis  
35 2,3 alkyloyl-cyclodextrine).

Les cyclodextrines monodérivées en position 6 correspondent à la formule générale:

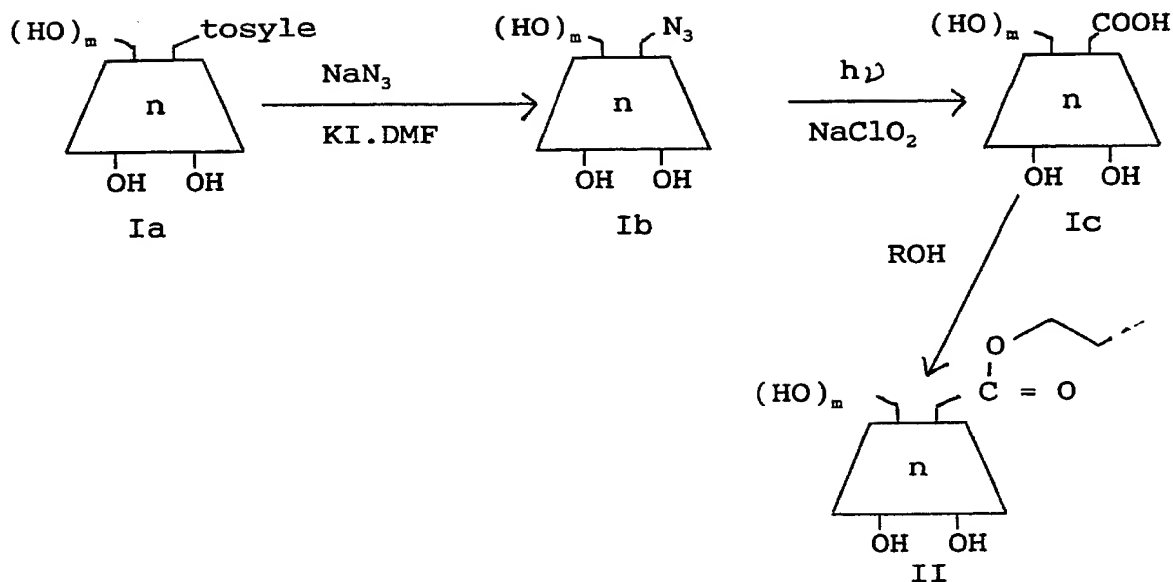


où X = -NH-R (I), -CO-OR (II), -CO-NH-R (III) ou -NH-CO-R (IV), R étant une chaîne alkyle de C<sub>6</sub> à C<sub>20</sub> linéaire ou ramifiée, saturée ou non, hydroxylée ou non et où n = 6, 7 ou 8 et m = n-1.

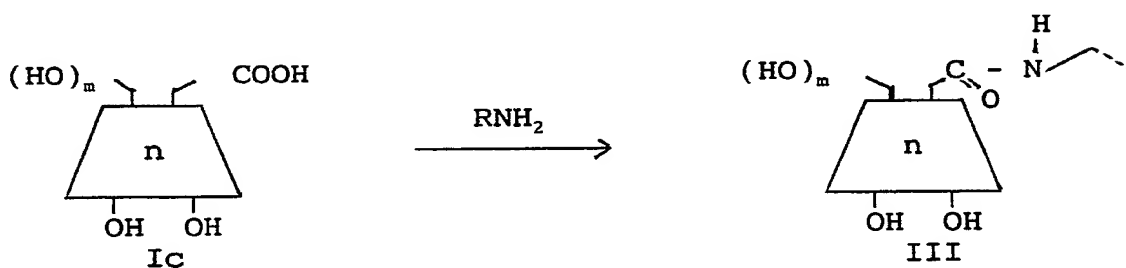
Les composés (I) sont obtenus en plusieurs étapes : la réaction de la cyclodextrine avec le para-toluène sulfonyl-chlorure dans la pyridine et purifiée par recristallisation donne le composé Mono-Tosyle-Cyclodextrine (Ia). On fait réagir ce composé avec l'amine désirée en solution dans l'alcool pour obtenir les composés (I) après précipitation et lavage par l'éthanol.



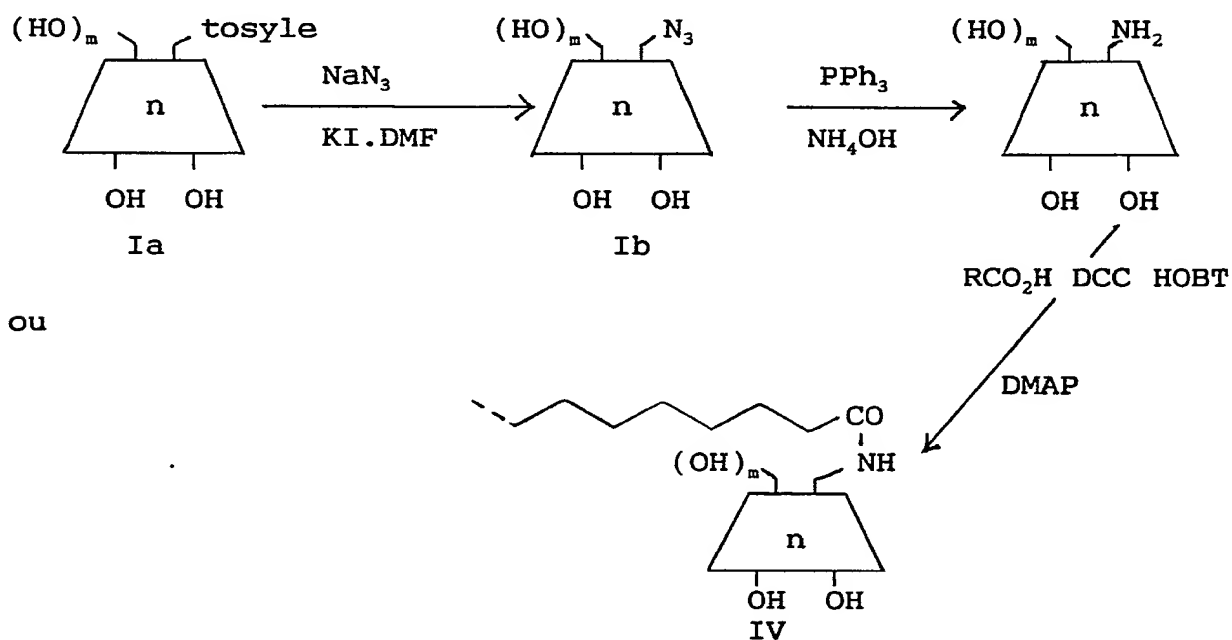
Les composés du type (II) sont obtenus selon le schéma suivant : la réaction de (Ia) avec l'azide de sodium en présence de KI comme catalyseur suivie de la purification par chromatographie d'échange d'ions donne (Ib) ; la photolyse en présence de perchlorate de sodium conduit à (Ic), lequel on fait réagir avec un alcool gras pour obtenir (II).



A partir de (Ic) on obtient également les composés du type (III) par l'amidation du groupe carboxyle avec une amine grasse primaire.

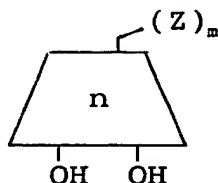


5 Les composés (IV) sont obtenus via le schéma de synthèse suivant :



La Mono-azoture-cyclodextrine (Ic) est reduite en amino-cyclodextrine par la triphényl-phosphine dans l'hydroxyde d'ammonium. Le couplage d'une chaîne grasse est réalisée en présence de dicyclohexylcarbodiimide et d'hydroxy-benzotriazole (HOBT) avec le diméthylaminopyridine (DMAP) comme catalyseur.

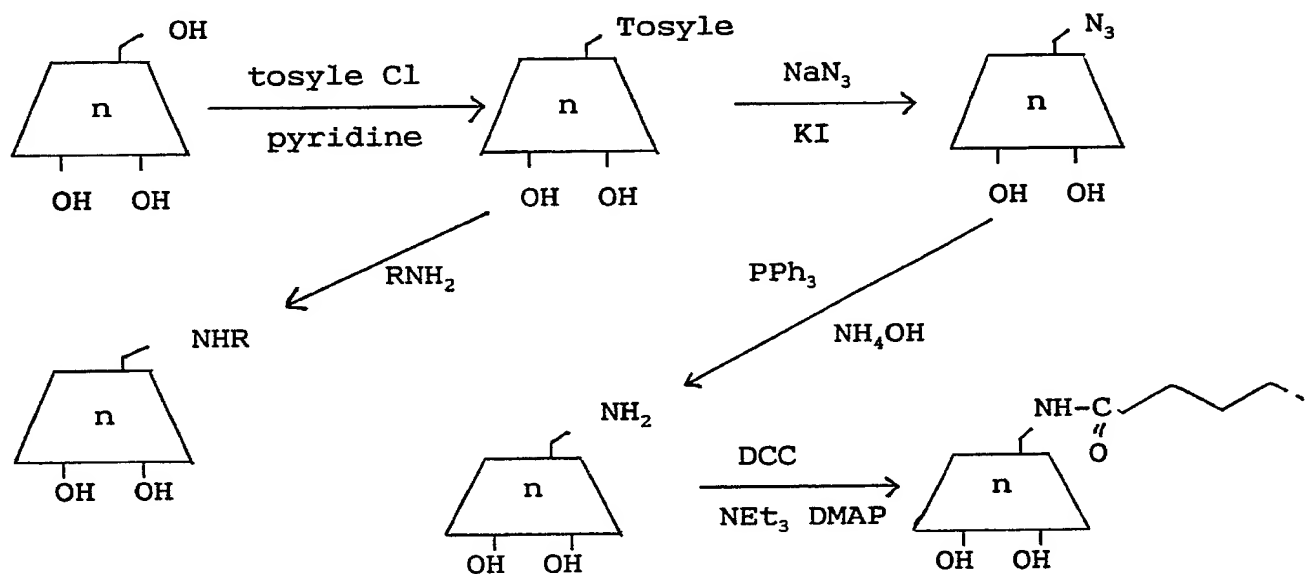
Les cyclodextrines dérivées sur toutes les positions 6 (hexakis, heptakis ou octakis-) correspondent à la formule générale :



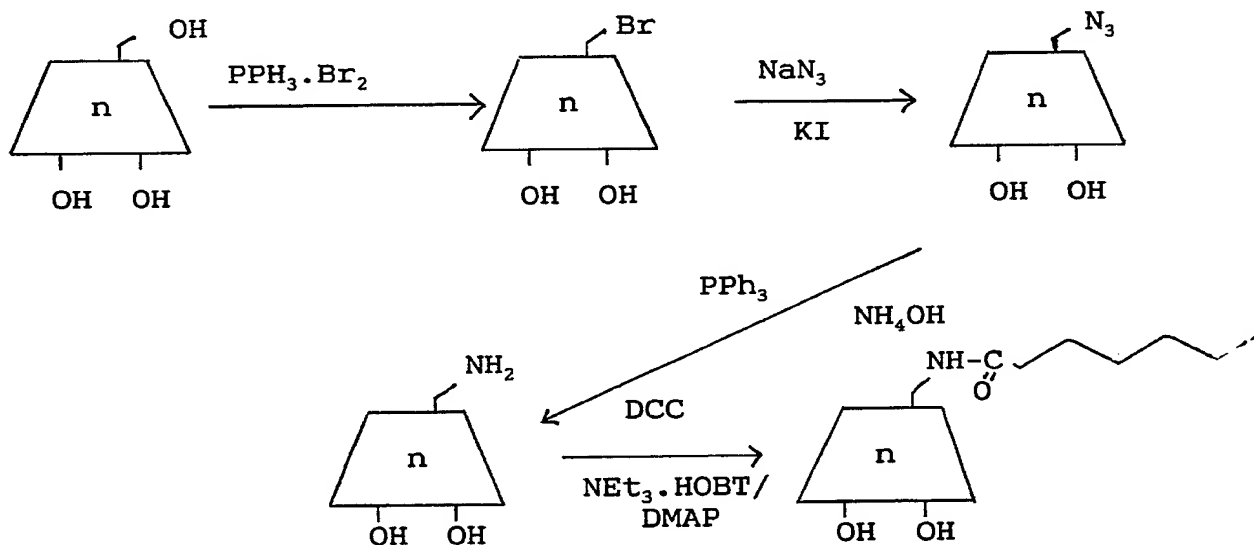
10 où Z = -NH-R (V) ou -NH-CO-R (VI) et R est une chaîne alkyle C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non et où m = n = 6, 7 ou 8.

Ces composés persubstitués peuvent être obtenus selon deux voies :

1)

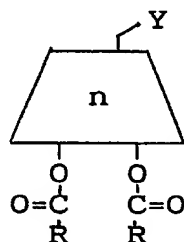


2)



Malgré les dangers de la manipulation des quantités de  $\text{PPh}_3\text{Br}_2$ , les rendements plus élevés, un taux de substitution supérieur et un prix moins élevé favorisent le schéma (2) pour la synthèse des dérivés per-amido-cyclodextrine.

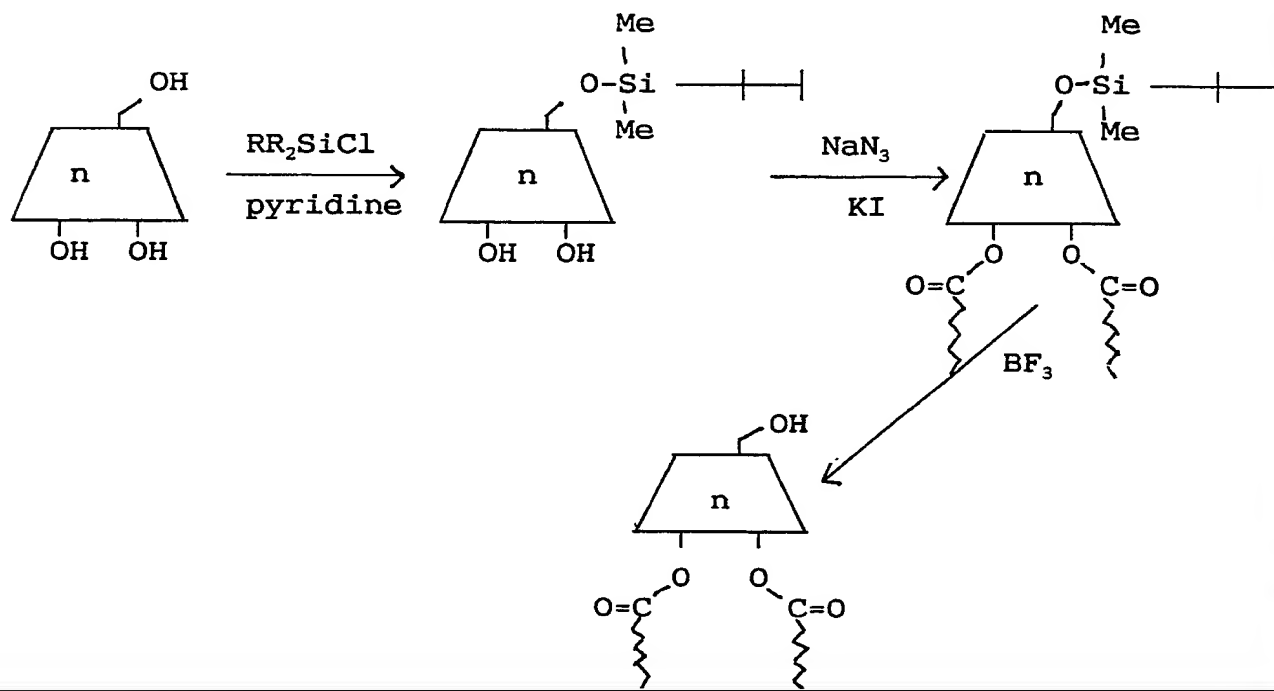
- 5 Les cyclodextrines modifiées dans les positions 2 et 3 qui font partie de l'invention correspondent à la formule générale :



avec  $n = 6, 7$  ou  $8$

- 10 où R est une chaîne grasse de  $\text{C}_6$  à  $\text{C}_{20}$ , linéaire ou ramifiée, saturée ou non, hydroxylée ou non, en particulier l'acide 9,10,16-trihydroxypalmitique (composé VII) et  $\text{Y} = \text{OH}$  ou  $\text{NH}_2$ .

La réaction de la synthèse de ces composés nécessite le blocage sélectif des groupes hydroxyles OH en position 6 par une fonction silylée :



## Exemples de synthèse:

Exemple Nr.1 : Heptakis(6-palmitamine)  $\beta$ -cyclodextrine (VIII).

5 g de la  $\beta$ -cyclodextrine per-06-tosyle sont incorporés dans  
5 50 ml de palmitylamine pré-chauffés à 60°C. Le mélange  
réactionnel est chauffé à 80°C pendant 24 heures. La couleur  
passe du blanc au jaune puis au brun pendant cette période.  
Le mélange réactionnel est alors versé à 80°C dans 500 ml  
d'éthanol et agité pendant deux heures. Le précipité obtenu  
10 est isolé par filtration et lavé trois fois à l'éthanol,  
puis recristallisé dans du chloroform/méthanol et séché sous  
vide. De même, les amines gras des chaînes  $C_6$  à  $C_{20}$   
ramifiées, insaturés et hydroxylées ou non peuvent être  
attachées. CCM.Rf = (BuOH/DMF/H<sub>2</sub>O : 5/1/2) = 0,45.

15 Exemple Nr. 2 : Mono (6-palmitamide)  $\beta$ -cyclodextrine (IX)  
20 g de mono-6-amino- $\beta$ -cyclodextrine sont mélangés à 200 ml  
de diméthyle formamide en présence de 4,31 g de dicyclohexyl  
carbodiimide et 3,24 g d'hydroxybenzotriazole, ce mélange  
est agité à température ambiante (20°C) pendant  
20 48 heures ; ensuite 1,5 g de dicyclohexylcarbodiimide,  
1,2 g d'hydroxybenzotriazole et 1,8 g d'acide palmitique  
sont rajoutés. Après 48 heures supplémentaires, le solvant  
est évaporé sous vide, et 250 ml d'acétone sont incorporés.  
Le précipité est filtré et lavé trois fois à l'aide de  
25 100 ml d'acétone et séché sous vide. CCM.Rf = (BuOH/DMF/H<sub>2</sub>O:  
5/1/2) = 0,6.

Exemple Nr 3 : Mono-6-(9,10,16-hydroxypalmitamido)- $\beta$ -  
cyclodextrine (X).

2 g de mono-6-amino- $\beta$ -cyclodextrine sont mélangés à 100 ml  
30 de diméthylformamide, 580 mg de d'acide 9,10,16-tri-  
hydroxypalmitique, 430 mg de dicyclohexylcarbodiimide et  
200 mg de diméthylaminopyridine. Le milieu réactionnel est  
agité à 40°C pendant 48 heures. L'analyse par  
chromatographie sur couche mince montre que la réaction  
35 n'est pas complète donc 190 mg d'acide 9,10,16-tri-  
hydroxypalmitique, 140 mg de dicyclohexylcarbodiimide



et 100 mg de diméthylaminopyridine sont rajoutés et le mélange est chauffé à 50°C pendant 48 heures. Le solvant est alors évaporé sous vide et le produit formé est lavé à l'aide de 2 fois 100 ml d'acétone ensuite, il est repris par 150 ml d'acétone bouillant. La RMN du proton montre que le produit est pur et sans contamination d'acide libre. Chromatographie couche mince Rf (BuOH/DMF/H<sub>2</sub>O : 5/1/2) = 0,3

Exemple Nr 4 : Heptakis 6-palmitylamido- $\beta$ -cyclodextrine (XI)

9 g de per-6-amino- $\beta$ -cyclodextrine heptakis chlorohydrate sont dissous dans 400 ml de diméthylformamide, 7 ml de triéthylamine sont ajoutés, après une heure la solution devient limpide, sont incorporés alors 18 g d'acide palmitique, 10 g de dicyclohexylcarbodiimide et 1 g de diméthyl-amino-pyridine. La réaction est conduite à 50°C pendant 48 heures, ensuite 6 g d'acide palmitique, 3,5 g de dicyclohexylcarbodiimide et 0,4 g de diméthyl-amino-pyridine sont rajoutés et la réaction est poursuivie à 50°C pendant 72 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le produit brut est lavé avec 250 ml d'éthanol, puis dissout dans 50 ml de chloroforme et filtré. Le produit est alors reprécipité dans 500 ml d'éthanol et lavé deux fois à l'acétone. CCM.Rf = (MeOH/CHCl<sub>3</sub> : 30/70) = 0,8.

Exemple Nr 5 : Hexakis 6-myristylamide- $\alpha$ -cyclodextrine (XII)

6 g de hexakis-6-amino- $\alpha$ -cyclodextrine sont mélangés à 250 g de diméthylformamide, 11 g d'acide myristique, 6 g de dicyclohexylcarbodiimide et 4,5 g d'hydroxybenzotriazole. La solution résultante est chauffée à 50°C pendant 72 heures. Le solvant est évaporé et le produit brut est extrait par le chloroforme, il est ensuite reprécipité à l'éthanol, lavé deux fois avec 200 ml d'éthanol et séché sous vide. CCM.Rf = (MeOH/CHCl<sub>3</sub> : 30/70) = 0,85

Exemple Nr 6 : Tetradecakis (2,3-myristoyle)  $\beta$ -cyclodextrine (XII)

- A 2 g d' heptakis(06-t-hexyl-diméthylsilyle)  $\beta$ -cyclodextrine dans 100 g de pyridine sont ajoutés 9,9 g de myristoyle
- 5 chlorure et 1,6 g de diméthyl-amino-pyridine. Ce mélange est chauffé à 80°C pendant 48 heures, le solvant est évaporé et le produit purifié par chromatographie sur colonne (solvant  $\text{CHCl}_3$  : heptane 90:10), l'ester obtenu est débloqué en position 06. 1 g de 06-t-hexyl-diméthylsilyl-2,3-
- 10 dimyristoyle- $\beta$ -cyclodextrine dans 10 ml de chloroforme sont traités avec 0,3 ml de trifluorure de bore-diéthyle ether à température ambiante pendant 7 heures. La réaction est arrêtée par l'addition de 2 ml de méthanol et le produit est ensuite extrait par le chloroforme. La phase organique est
- 15 lavée par  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  aqueuse et  $\text{H}_2\text{O}$ , après évaporation du solvant le produit est isolé par chromatographie sur colonne ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  : 96/4). CCM.Rf = ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  : 95/5) = 0,36.

Utilisation des composés décrits :

- L'avantage des molécules obtenues par ces méthodes de
- 20 synthèse est décrit dans les exemples suivants:

Exemple Nr. 7:

Encapsulation de la vitamine A acétate dans le composé VIII décrit ci-dessus :

- 2 g de Heptakis(6-palmitamine)  $\beta$ -cyclodextrine sont
- 25 mélangés avec 0,2 g de Vitamine A acétate et dissous dans 40 ml de chloroforme. Après évaporation du solvant, on récupère le résidu et on le sèche sous vide. La poudre tamisée à 200 microns est incorporée dans un gel polyacrylate à la concentration de 1 %. La stabilité de la
- 30 vitamine A est suivie par dosage spectroscopique. L'acétate de vitamine A est protégé contre l'oxydation et la dégradation, contrairement à de l'acétate de vitamine A non encapsulé (fig.1).

Exemple nr. 8 : stabilisation du  $\beta$ -carotène dans le composé nr. X

0,1 g de composé X sont mélangés avec 0,02 g de  $\beta$ -carotène (sous forme d'une huile à 30%) et sont dissous dans un  
5 mélange de chloroforme et de méthanol (1:1). Après évaporation sous vide, on reprend le résidu par une solution aqueuse contenant des liposomes à base de lécithine. Après sonication on obtient une suspension stable, opalescente, contenant le complexe  $\beta$ -carotène-cyclodextrine (X) à une  
10 concentration de 200 ppm en  $\beta$ -carotène. La stabilité est suivie par spectroscopie à 451 nm.

Les résultats sont résumés dans la figure 2. Le  $\beta$ -carotène est stabilisé dans le temps, les liposomes sont stables également.

15 Ces exemples ne sont pas limitatifs. Les composés de l'invention peuvent entre autre être complexés avec des acides gras et leurs esters, des stérols, des stéroïdes, des terpènes, des phospholipides, sphingolipides, céramides, des triglycérides ; avec des vitamines et leurs esters choisis  
20 préférentiellement parmi la Vitamine A, l'acétate de Vitamine A, le propionate de Vitamine A, le palmitate de Vitamine A, la Vitamine E, le linoléate de Vitamine E, l'acétate de Vitamine E, le nicotinate de Vitamine E, le palmitate de Vitamine C, le myristoylate de Vitamine C, la  
25 Vitamine F, les huiles essentielles, les arômes et parfums et les colorants ou tout autre produit hydrophobe de taille adaptée à être encapsulée par les composés de l'invention. Les composés de l'invention ainsi chargés peuvent être employés même dans les bases lipidiques, sans passer par le  
30 stade de liposome.

Exemple Nr. 9:

1 g de XIII sont mélangés avec 1 g de sphingolipides et 98 g d'huile de vaseline, puis chauffés à 75°C pendant 60 minutes jusqu'à l'obtention d'un mélange transparent et  
35 homogène. Le mélange reste limpide après refroidissement et peut être émulsionné dans les formules cosmétiques ou pharmaceutiques par les gens de l'art.

- Les composés de l'invention peuvent être employés avantageusement dans les gels, lotions, émulsions, pommades, huiles, cires, rouges à lèvres (lipsticks), cristaux liquides, systèmes multicouches et autres produits cosmétiques et pharmaceutiques tels que les solutions aqueuses et alcooliques, les déodorants, les produits de soins du corps et de maquillage. Ils peuvent être utilisés sous forme de poudre, de granules, en solution ou en émulsion, intégrés dans les liposomes, les vésicules lipidiques, les vésicules lipidiques inverse, les micro- et nanocapsules et -particules, les argiles. Les concentrations d'utilisation des composés de l'invention varieront entre 0,05 et 25 % selon la compatibilité et la quantité d'actif encapsulé souhaitée.
- Un exemple de formulation d'un produit fini illustre l'utilisation de ces composés:

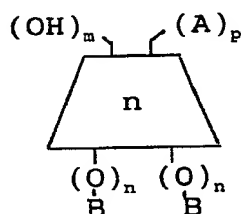
	Crème A	Crème B
	Octyl palmitate 5	5
	Alcool cétylique 1	1
20	Cyclométhicone 4	4
	Cire d'abeille/PEG-8 8	8
	Isostéaryl-neopentanoate 2	2
	Beurre de Karité 0,5	0,5
	Decyl-oleate 1	1
25	Huile d'amande douce 1,5	1,5
	Diméthicone 1,5	1,5
	Carbopol 934 0,2	0,2
	Nipastat 0,3	0,3
	Triéthanolamine 0,2	0,2
30	PEG-8 0,5	0,5
	Propylène glycol 2	2
	Complexe Vitamine E/XI 10	0
	(équ. à 0,3% vitamine E)	
	Vitamine E 0	0,3
35	Parfum 0,2	0,2
	Eau déminéralisée 62,1	71,8


Le complexe Vitamine E/composé XI avec  $R = C_{16}H_{23}$  est préparé de façon similaire à l'exemple 7.

La stabilité de la vitamine E dans la crème B est très inférieure à celle dans la crème A. Après 60 jours à la  
5 température de 45°C la concentration de la vitamine a baissé de 80% dans la crème B, alors que dans la crème A la concentration de la vitamine n'a diminué que de 12 %.

REVENDICATIONS

## 1. Composés chimiques de formule générale:



- où  est le résidu cyclodextrinyle, et A est :
- soit -NH-R, -CO-O-R, -CO-NH-R, -NH-CO-R quand p=1 avec m=5, 6 ou 7, n=6, 7 ou 8 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -cyclodextrine respectivement) et B=H
  - 5        - soit -NH-R- ou NH-CO-R quand p=n=6, 7 ou 8 avec m=0 et B=H
  - soit OH ou NH<sub>2</sub> avec p=n=6, 7 ou 8 et m=0 quand B=CO-R.
  - 10      R étant une chaîne alkyle C<sub>6</sub> à C<sub>20</sub>, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non.

2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que A = -NH-R avec p=n=7, m=0 et B=H

3. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que  
15      A = NH-CO-R- avec p=1, m=6, n=7 et B=H

4. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que A = OH, p=n=7, m=0 et B=CO-R

5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce que R est une chaîne alkyle de C<sub>6</sub> à  
20      C<sub>20</sub>.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce que R = -hexadecanoyle
7. Composés selon l'une quelconque des revendications 3 et 4 caractérisés en ce que R = 9,10,16 trihydroxy-  
5 hexadecanoyle
8. Compositions cosmétiques caractérisées en ce qu'elles contiennent un ou plusieurs composés selon les revendication 1 à 7
9. Compositions cosmétiques selon la revendication 8  
10 caractérisées en ce que les composés selon les revendications de 1 à 7 sont complexés avec des acides gras et leurs esters, des stérols, des stéroïdes, des terpènes, des phospholipides, des sphingolipides, des céramides, des triglycérides ; avec des vitamines et leurs esters, des  
15 huiles essentielles, des arômes et parfums, des colorants ou tout autre produit hydrophobe de taille adaptée à être encapsulée par les composés de l'invention.
- 10 10. Compositions cosmétiques selon les revendications 8 et 9 caractérisées en ce qu'elles contiennent un ou plusieurs composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 complexés avec une vitamine ou ses esters.
11. Compositions cosmétiques selon les revendications 8 à  
15 10 caractérisées en ce que la vitamine est choisie parmi la vitamine A, vitamine A acétate, vitamine A propionate, vitamine A palmitate, vitamine E, vitamine E linoléate, vitamine E acétate, vitamine E nicotinate, vitamine C palmitate, vitamine C myristoylate, vitamine F.
- 20 12. Compositions cosmétiques selon les revendications 8 à 11 caractérisées en ce qu'elles contiennent un ou plusieurs composés selon les revendications 1 à 7 aux concentrations situées entre 0,05 et 25 %.

13. Compositions cosmétiques selon l'une quelconque des revendications 8 à 12 caractérisées en ce qu'elles sont des émulsions, des microémulsions, des cristaux liquides et systèmes multicouches, des laits, des pommades, des huiles, des lotions, des gels, des solutions aqueuses ou alcooliques, des cires, des lipsticks.

14. Compositions cosmétiques selon l'une quelconque des revendications 8 à 13 caractérisées en ce que les composés selon les revendications 1 à 7 sont utilisés sous forme de poudre, de granules, en solution ou en émulsion, intégrés dans des liposomes, des vésicules lipidiques, des vésicules lipidiques inverses, les micro- ou nanocapsules ou - particules, des argiles.



# Heptakis (6-palmitamine) $\beta$ -CD vitamine A acétate

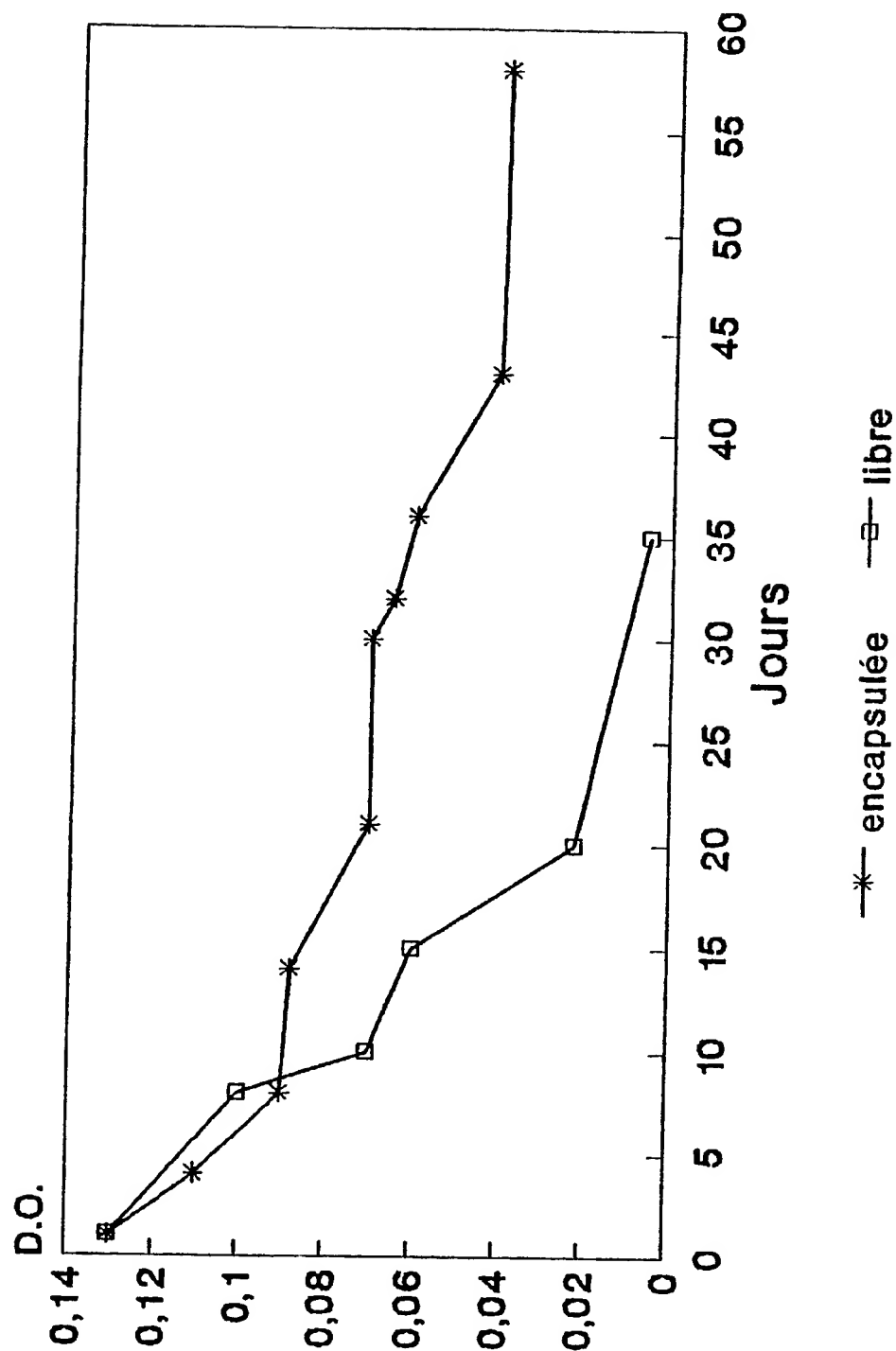


FIG 1 /2

# Encapsulation du $\beta$ -carotène

## stabilité dans le temps

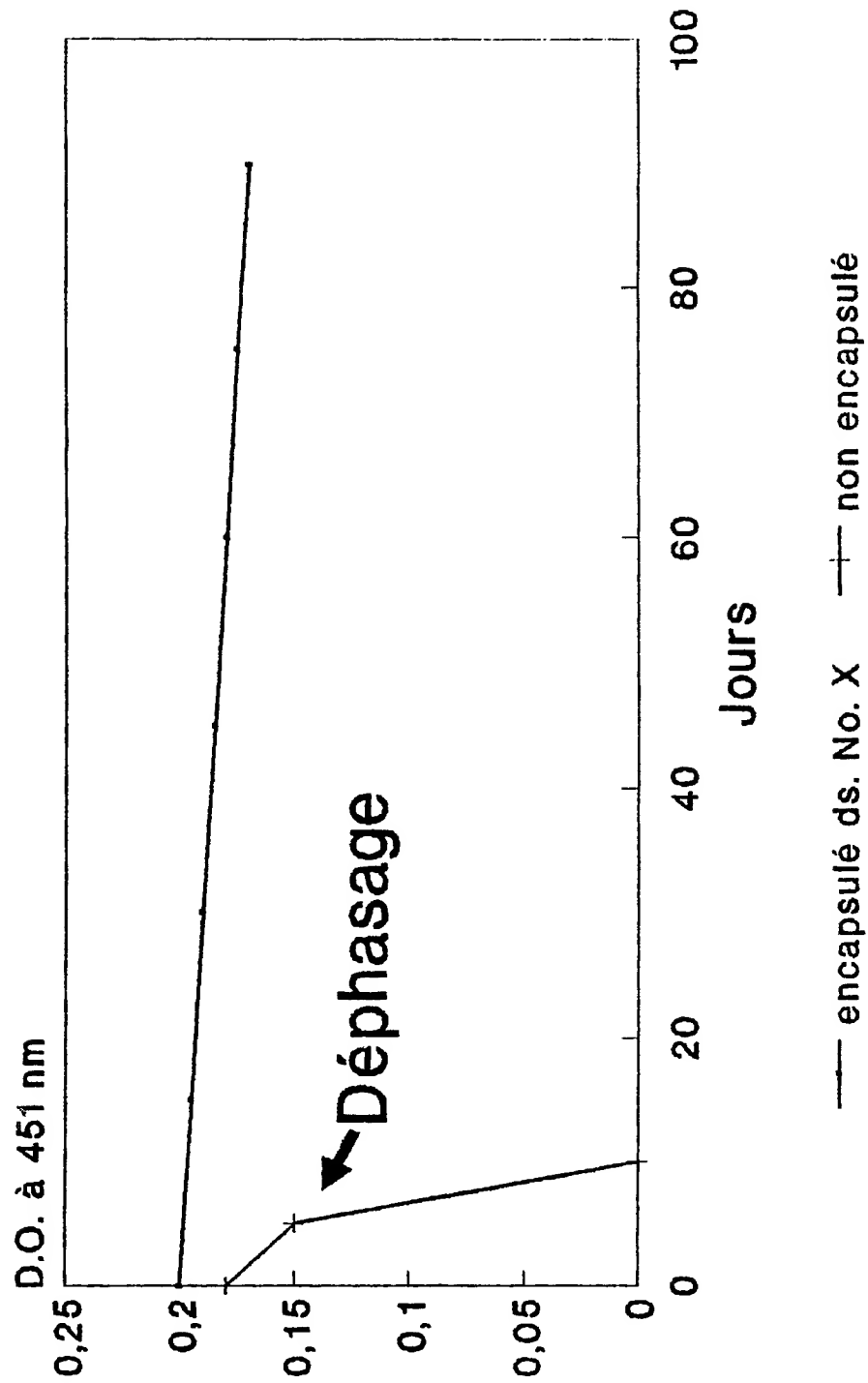


Fig. 2 /2

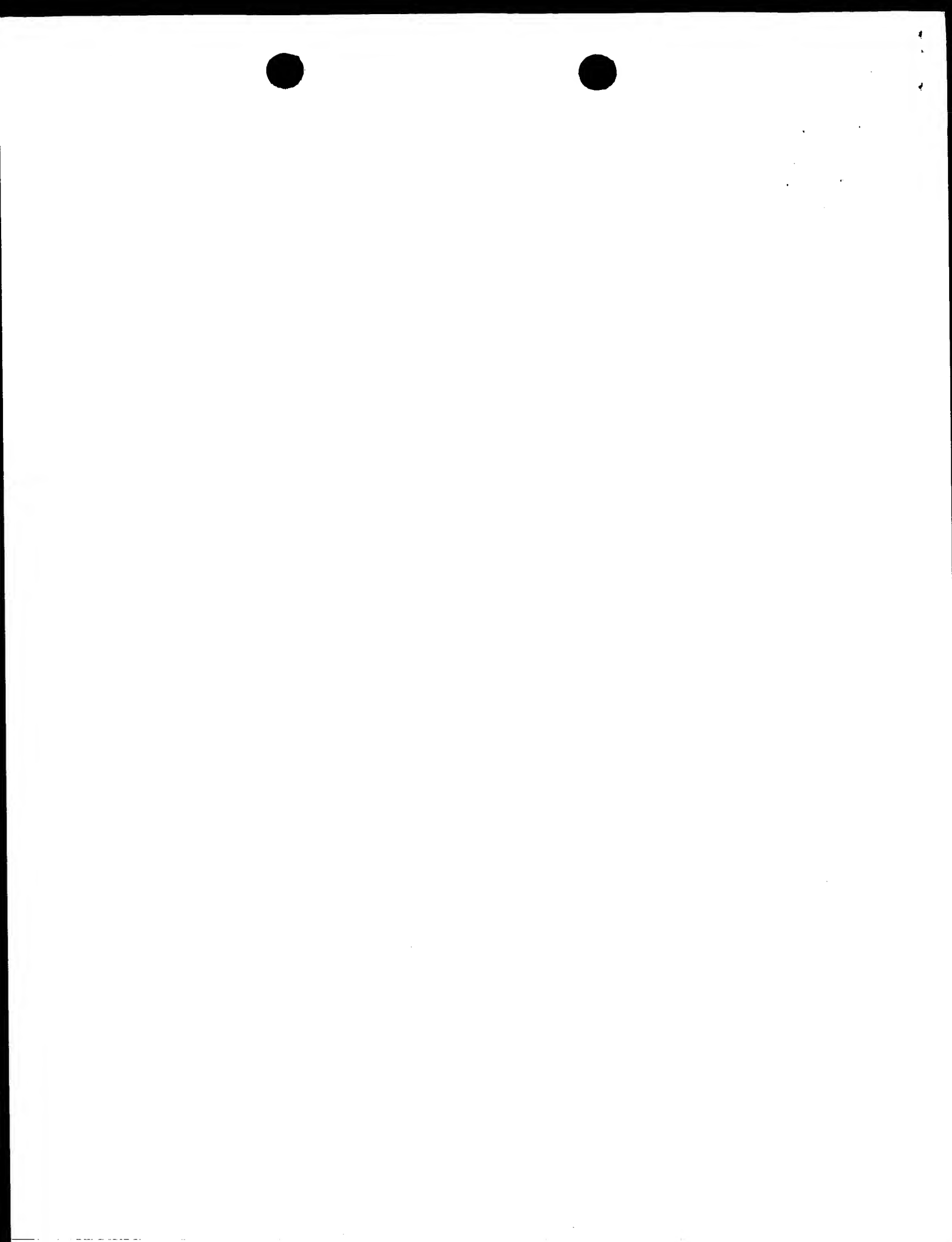
**INSTITUT NATIONAL**  
**de la**  
**PROPRIETE INDUSTRIELLE**

## RAPPORT DE RECHERCHE

**établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche**

FR 9112159  
FA 464293

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	DE-A-3 710 569 (DIRECTOR-GENERAL OF AGENCY OF INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY) * page 8; tableau 1 *	1-3
X	US-A-3 459 732 (GLENN A. HULL ET AL.) * colonne 4, ligne 51 - ligne 65 *	1, 3, 8-9
X	US-A-3 565 887 (STANLEY M. PAMERTER ET AL.) * colonne 4, ligne 39 - ligne 71 *	1, 4, 8
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C08B
Date d'achèvement de la recherche 18 JUIN 1992		Examineur LENSEN H. W. M.
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul  Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie  A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général  O : divulgation non-écrite  P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention  E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.  D : cité dans la demande  L : cité pour d'autres raisons  &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		



# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>B13286.3 MDT</b>	<b>POUR SUITE</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après <b>A DONNER</b>	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 00/01102</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>26/04/2000</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>29/04/1999</b>
Déposant <b>COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE et al.</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 2 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

#### 1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

#### 4. En ce qui concerne le titre,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

#### 5. En ce qui concerne l'abrégé,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

#### 6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°



suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.



Aucune des figures n'est à publier.



11  
12

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/01102

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C08B37/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C08B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 681 868 A (SEDERMA SA) 2 avril 1993 (1993-04-02) page 3, ligne 5 -page 4, ligne 5	1,8,9
A	EP 0 751 150 A (COMMISARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 2 janvier 1997 (1997-01-02) & FR 2 736 056 A (CEA) 3 janvier 1997 (1997-01-03) cité dans la demande	

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 août 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09/08/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Mazet, J-F





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01102

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2681868	A	02-04-1993	NONE	
EP 751150	A	02-01-1997	FR 2736056 A	03-01-1997
			AU 699482 B	03-12-1998
			AU 5616496 A	09-01-1997
			HU 9601791 A	28-05-1997
			JP 9012605 A	14-01-1997
			US 5821349 A	13-10-1998

